

1/5/2

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

010660105 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1996-157059/\*199616\*

XRAM Acc No: C96-049243

Low toxicity nitrogen monoxide synthetase inhibitor - contg. guanidine or isothioureia deriv, used e.g. for treating shock, hypotension, rheumatism or tumours.

Patent Assignee: ONO PHARM CO LTD (ONOH )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 8041008	A	19960213	JP 94197203	A	19940729	199616 B

Priority Applications (No Type Date): JP 94197203 A 19940729

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 8041008	A		32	C07C-279/14	

Abstract (Basic): JP 8041008 A

A nitrogen monoxide synthetase (NOS) inhibitor contains a guanidine deriv of formula (I) or isothioureia deriv of formula (II). R1 = H or 1-4C alkyl; R2 = -A-COR3, -(CH2)m-E-G-R8, -M-R19, etc.; A = 1-8C alkylene (opt substd by OH or NHCOMe); R3 = OR4 or NHR5; R4, R5 = H, 1-4C alkyl or -(CH2)1-R6; R6 = gp of formula (c) or (d); 1 = 1-4; R7 = 1-4C alkyl; m = 0 or 1; E = 4-7C cycloalkylene or phenylene; G = O, S, or a gp of formula (e) or (f); R8 = H, 1-4C alkyl, etc.; M = direct bond, 1-4C alkylene, N=CH or NHSO2; R19 = 1-7C alkyl (opt substd.); R29-R31 = H, 2-4C alkenyl, phenyl or 1-4C alkyl (opt substd); R32 = 1-12C alkyl (opt substd.), sulpho-substd 1-12C alkyl, etc.

USE - (I) and (II) are useful for the prophylaxis and/or treatment of shock, hypotension, chronic rheumatism, ulcerative colitis, ischaemic encephalopathy, tumours, insulin-dependent diabetes mellitus, etc.

ADVANTAGE - (I) and (II) have low toxicity.

Dwg. 0/0

Title Terms: LOW; TOXIC; NITROGEN; MONO; OXIDE; SYNTHETASE; INHIBIT;  
CONTAIN; GUANIDINE; ISO; THIOUREA; DERIVATIVE; TREAT; SHOCK; HYPOTENSIVE;  
RHEUMATISM; TUMOUR

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): C07C-279/14

International Patent Class (Additional): A61K-031/155; A61K-031/165;

A61K-031/17; A61K-031/18; A61K-031/19; A61K-031/215; A61K-031/255;

A61K-031/35; A61K-031/425; A61K-031/445; A61K-031/495; C07C-335/32;

C07C-335/36; C07D-211/14; C07D-277/26; C07D-277/34; C07D-295/16;

C07D-311/58; C07D-311/72; C07H-005/10; C07H-013/06

File Segment: CPI



(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-41008

(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 2 月 13 日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 279/14		9451-4H		
A 6 1 K 31/155	A E D	9455-4C		
31/165		9455-4C		
31/17	A B N	9455-4C		
31/18		9455-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-197203

(22) 出願日 平成 6 年 (1994) 7 月 29 日

(71) 出願人 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

(72) 発明者 谷口 直之

大阪府豊中市上野東 2 丁目 2-19-32-201

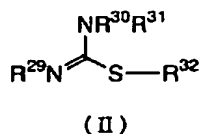
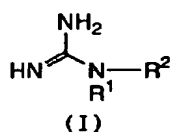
(74) 代理人 弁理士 大家 邦久

## (54) 【発明の名称】 一酸化窒素合成酵素阻害剤

## (57) 【要約】

【構成】 一般式 (I) 及び (II) の化合物を有効成分とする一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害剤 [式中、R<sup>1</sup> は H、アルキル；R<sup>2</sup> は -A-COR<sup>3</sup>、-(C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-E-G-R<sup>8</sup>、チアゾール-L-R<sup>17</sup>、-M-R<sup>19</sup>、-Q-T-Ph-R<sup>24</sup>；R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup> は H、アルキル等；R<sup>32</sup> は (1) R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup> が同時に H を表わさないとき (置換) アルキル、-U- (R<sup>36</sup>)<sub>u</sub>、-V-S-C (=NR<sup>290</sup>) NR<sup>300</sup> R<sup>310</sup>、(2) R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup> が同時に H を表わすとき SO<sub>3</sub> H 置換アルキル、-U- (R<sup>50</sup>)<sub>u</sub>、-W-S-C (=NR<sup>290</sup>) NR<sup>300</sup> R<sup>310</sup>]。

## 【化 1】



圧、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、虚血性脳障害、腫瘍、インスリン依存性糖尿病等の治療及び／又は予防に有用である。

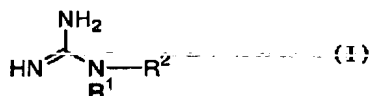
【効果】 一般式 (I) 及び (II) の化合物とそれらの塩は、NOS 阻害作用を有しており、ショック、低血

(2)

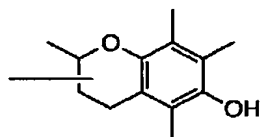
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(1)

## 【化1】

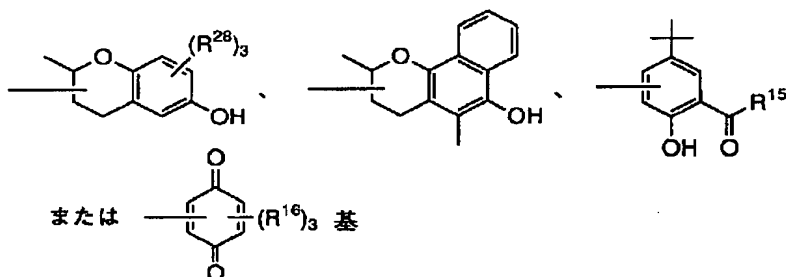
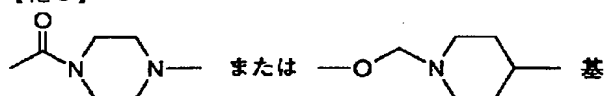


〔式中、 $\text{R}^1$  は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、 $\text{R}^2$  は(1)  $-\text{A}-\text{COR}^3$  基(基中、AはC1



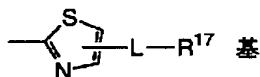
を表わし、 $\text{R}^7$  はC1～4のアルキル基を表わす。)、  
(2)  $-(\text{CH}_2)_m-\text{E}-\text{G}-\text{R}^8$  基(基中、 $m$ は0または1を表わし、Eはフェニレン基、C4～7のシクロアルキレン基、またはハロゲン原子あるいは $-\text{COOR}^9$  基(基中、 $\text{R}^9$  は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。))で置換されたフェニレン基を表わし、Gは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ -基、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^{11}$ -基、

## 【化3】



を表わし、 $\text{R}^{28}$ はC1～4のアルキル基またはC1～4のアルコキシ基を表わし、 $\text{R}^{15}$ はC1～4のアルキル基を表わし、 $\text{R}^{16}$ はC1～4のアルキル基またはC1～4のアルコキシ基を表わす。)、(3)

## 【化5】

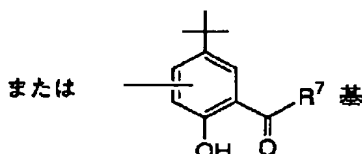


(基中、LはC1～7のアルキレン基、C1～7のアルキレン-S-基または $-\text{CONH}-$ (C1～7のアルキレン)基を表わし、 $\text{R}^{17}$ は

## 【化6】

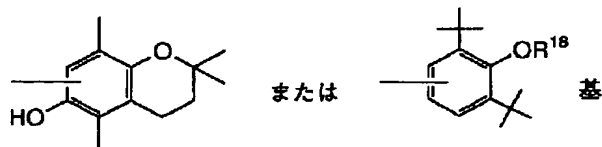
～8のアルキレン基、または水酸基あるいは $\text{NHCOCH}_3$  基が置換しているC1～8のアルキレン基を表わし、 $\text{R}^3$  は $\text{OR}^4$  基または $\text{NHR}^5$  基を表わし、 $\text{R}^4$  および $\text{R}^5$  は、水素原子、C1～4のアルキル基または $-(\text{CH}_2)_i-\text{R}^6$  基を表わし、 $i$ は1～4の整数を表わし、 $\text{R}^6$  は

## 【化2】



を表わし、 $n$ は0または1～4の整数を表わし、 $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{11}$ は、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CONR}^{12}-$ 基、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 基またはピペラジンジール基を表わし、 $\text{R}^{12}$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、 $\text{R}^8$  は水素原子、C1～4のアルキル基、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S})-\text{COOR}^{13}$ 基または $-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^{14}$ 基を表わし、 $\text{R}^{13}$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、 $p$ は1～5の整数を表わし、 $\text{R}^{14}$ は

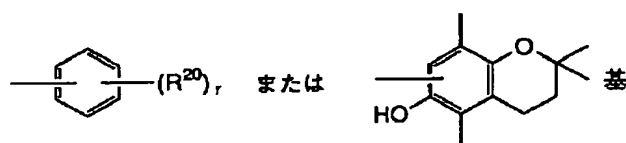
## 【化4】



を表わし、 $\text{R}^{18}$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、(4)  $-\text{M}-\text{R}^{19}$ 基(基中、Mは単結合、C1～4のアルキレン基、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-$ (基中、 $q$ は0または1を表わす。)、 $-\text{N}=\text{CH}-$ または $-\text{NHSO}_2-$ 基を表わし、 $\text{R}^{19}$ はC1～7のアルキル基、 $\text{NH}_2$  が置換したC1～7のアルキル基、

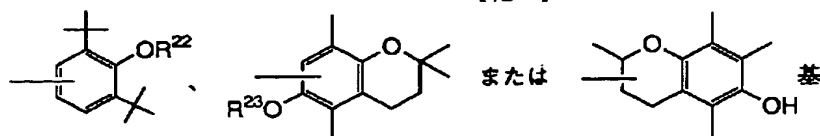
## 【化7】

(3)



を表わし、 $r$ は1または2を表わし、 $R^{20}$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、スルファモイル基または $-(CH_2)_s-R^{21}$ 基を表わし、 $s$ は1~7の整数を表わし、 $R^{21}$ は

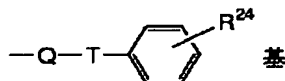
【化8】



または

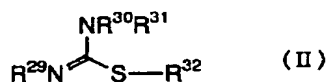
(基中、 $R^{22}$ は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わし、 $R^{23}$ は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)、または(5)

【化9】



(基中、 $Q$ はC1~8のアルキレン基またはフェニレン基を表わし、 $T$ は $-COO-$ 、 $-CONH-$ または $-COS-$ 基を表わし、 $R^{24}$ は $-(CH_2)_t-COOR^{25}$ 基または $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 基を表わし、 $t$ は0または1~4の整数を表わし、 $R^{25}$ は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わし、 $R^{26}$ および $R^{27}$ は、それぞれ独立して水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)を表わす。]で示される化合物、または一般式(II)

【化10】



[式中、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ および $R^{31}$ は、それぞれ独立して水素原子、C1~4のアルキル基、C2~4のアルケニル基、フェニル基、または水酸基および/またはフェニル基で置換されているC1~4のアルキル基を表わし、 $R^{32}$ は、

(1)  $R^{29}$ および $R^{30}$ が同時に水素原子を表わさない場合、 $R^{31}$ と一緒にC2~3のアルキレン基を表わし、

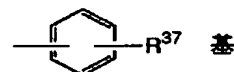
(2)  $R^{29}$ 、 $R^{30}$ および $R^{31}$ が同時に水素原子を表わさない場合、

(a) C1~12のアルキル基、

(b) 水酸基、 $COOR^{33}$ 基(基中、 $R^{33}$ は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)、スルホ基、 $NR^{34}R^{35}$ 基(基中、 $R^{34}$ および $R^{35}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)

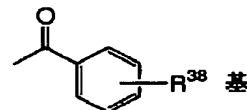
および $S-(C1~4のアルキル基)$ から選ばれる基1個で置換されているC1~12のアルキル基、または(c)  $-U-(R^{36})_u$ 基(基中、 $U$ は単結合またはC1~4のアルキレン基を表わし、 $u$ は1または2を表わし、 $R^{36}$ は、(i) C4~7のシクロアルキル基、(ii)

【化11】



(基中、 $R^{37}$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 $-COOR^{40}$ 基(基中、 $R^{40}$ は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)、 $-OR^{41}$ 基(基中、 $R^{41}$ は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、 $-SR^{42}$ 基(基中、 $R^{42}$ は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1~4のアルキル基を表わす。)、(iii)

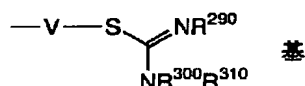
【化12】



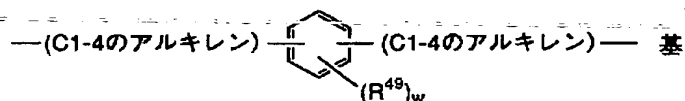
(基中、 $R^{38}$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 $-COOR^{43}$ 基(基中、 $R^{43}$ は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)、 $-OR^{44}$ 基(基中、 $R^{44}$ は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、 $-SR^{45}$ 基(基中、 $R^{45}$ は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1~4のアルキル基を表わす。)、または(iv)置換されていないか、またはハロゲン原子、ニトロ基、C1~4のアルキル基、 $-COOR^{46}$ 基(基中、 $R^{46}$ は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)、 $-OR^{47}$ 基(基中、 $R^{47}$ は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、 $-SR^{48}$ 基(基中、 $R^{48}$ は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、およびハロゲン原子が置換しているフェニル基から選ばれる基1~4個で置換されている酸素原子1個、窒素原子1個、窒素原子2個、窒素原子1個および酸素原子1個または窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4~7員のヘテロ環あるいはそれにベンゼン環が縮合した環基を表わすか、または(d)

(4)

【化13】



(基中、Vは単結合、C1～8のアルキレン基または  
【化14】

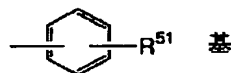


を表わし、R<sup>49</sup>は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、wは1または2を表わし、R<sup>290</sup>、R<sup>300</sup>およびR<sup>310</sup>は、それぞれ独立して水素原子、C1～4のアルキル基、C2～4のアルケニル基、フェニル基、または水酸基および／またはフェニル基で置換されているC1～4のアルキル基を表わす。)を表わし、

(3) R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>およびR<sup>31</sup>が同時に水素原子を表わす場合、

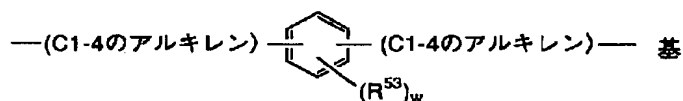
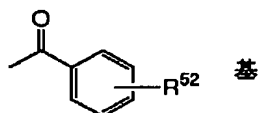
(a) スルホ基で置換されたC1～12のアルキル基、  
(b) —U—(R<sup>50</sup>)<sub>u</sub>基 (基中、Uは単結合またはC1～4のアルキレン基を表わし、uは1または2を表わし、R<sup>50</sup>は(i)

【化15】



(基中、R<sup>51</sup>はC1～4のアルキルカルボニルオキシ基、C1～4のアルキルカルボニルチオキシ基またはハロゲン原子が置換しているフェニル基を表わす。)、(i)

【化16】



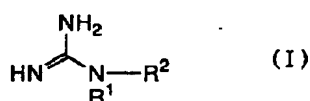
を表わし、R<sup>53</sup>はC1～4のアルキル基を表わし、wは1または2を表わし、R<sup>290</sup>、R<sup>300</sup>およびR<sup>310</sup>は前記と同じ意味を表わす。)を表わす。]で示される化合物を有効成分として含有する一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は一酸化窒素合成酵素阻害剤に関する。さらに詳しくは一般式(I)

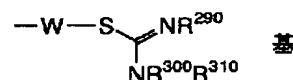
【化19】



(基中、R<sup>52</sup>はC1～4のアルキルカルボニルオキシ基、C1～4のアルキルカルボニルチオキシ基またはハロゲン原子が置換しているフェニル基を表わす。)、または(iii)置換されていないか、またはC1～4のアルキルカルボニルオキシ基、C1～4のアルキルカルボニルチオキシ基およびハロゲン原子が置換しているフェニル基から選ばれる基1～4個で置換されている酸素原子1個、窒素原子1個、窒素原子2個、窒素原子1個および酸素原子1個または窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4～7員のヘテロ環あるいはそれにベンゼン環が縮合した環基を表わすか、または

(c)

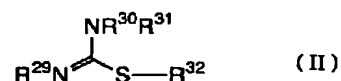
【化17】



(基中、Wは単結合または  
【化18】

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)および一般式(II)

【化20】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を有効成分として含有する一酸化窒素合成酵素阻害剤に関する。

【0002】

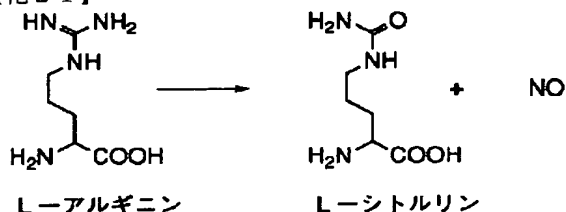
【発明の背景】免疫担当細胞の一つであるマクロファージが多量の硝酸塩を産生するという発見から、一酸化窒素(NO)が生体内で生成されることが発見され

(5)

た [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 7738-7742 (1985); J. Immunol., 138, 550-565 (1987)]. また、循環器系分野では血管内皮細胞から放出される弛緩作用を有する物質が発見され、血管内皮由来弛緩因子 (EDRF) と名付けられた。さらに、この EDRF の本体が NO であることがわかった [Nature, 327, 524-526 (1987)].

【0003】 このように生体内で產生されることが明らかになった NO は、L-アルギニンを基質として一酸化窒素合成酵素 (NOS) により生成される。

【化21】



【0004】 NOS には少なくとも非誘導型 (血管内皮型および神経型) および誘導型のアイソザイムが存在する。血管内皮型 NOS は、主に血管内皮細胞に存在し、細胞内カルシウム濃度により活性が制御されている。神経型 NOS は、中枢神経細胞、末梢神経細胞、または膵島 β 細胞、消化管神経、副腎髄質、腎臓緻密斑等に存在し、血管内皮型 NOS と同様に細胞内カルシウム濃度により活性が制御されている。

【0005】 血管内皮型 NOS および神経型 NOS は細胞内に恒常的に存在し、生理的变化による酵素量の変化はほとんど見られない。誘導型 NOS は、肝実質細胞、好中球、マクロファージ、平滑筋、線維芽細胞、腎メサングウム細胞、消化管上皮、膵島 β 細胞、血管平滑筋細胞またはグリア細胞等に存在する。これは通常細胞内で認められず、エンドトキシンや各種サイトカイン等によ

る刺激により誘導される。

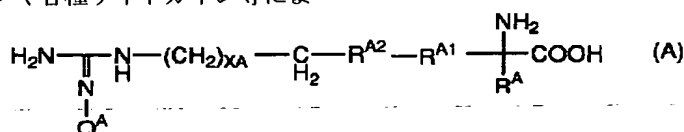
【0006】 NOS により生成される NO の作用は多彩であり、ほとんど全ての細胞が NO を產生し多くの生物作用に関与するが、その NO の作用が非誘導型 NOS によるのか、誘導型 NOS によるのかは明確ではない。作用としては、例えば、血管弛緩作用、血小板凝集抑制作用、粘着抑制、白血球粘着・遊走抑制、交感神経活動抑制、エンドトキシンショック、エンドトキシン・サイトカインによる低血圧、神経細胞間の情報伝達物質としての作用、虚血性脳細胞障害、抗腫瘍・殺菌作用、自己免疫疾患、インスリン依存性糖尿病、関節炎、移植後組織障害、拒絶反応等が挙げられる。

【0007】

【従来の技術】 生体内での NO の生理活性を解析する上で、NO 合成酵素阻害剤は有用であり、またショックや虚血性疾患等の治療薬として用いられる可能性があることより、近年種々の NOS 阻害剤の開発が現在進められている。例えば、基質競合剤としてアルギニン類似体があり、Nω-モノメチル-L-アルギニン (L-NMMA)、Nω-ニトロ-L-アルギニン (L-NNA)、Nω-アミノ-L-アルギニン (L-NAA)、Nω-イミノ-L-オルニチン (L-NIO) 等がそれに当たる。また、コファクター (Cofactor) 競合阻害剤としてジフェニレンヨードニウム (DPI)、ジ-2-チエニルヨードニウム (DTI)、カルシニューリン等がある。また、遺伝子転写、誘導阻害するものとしては、コルチコステロイド、TGFβ、IL-4、IL-10 等が挙げられる。

【0008】 また、(1) PCT 公開第 W09324126 号の明細書中に一般式 (A)

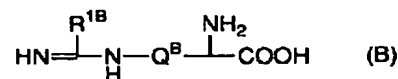
【化22】



(式中、R<sup>A</sup> は - (CH<sub>2</sub>)<sub>yA</sub>CH<sub>3</sub> 基または水素原子を表わし、R<sup>A1</sup> は -CH<sub>2</sub>- または -CH ( (CH<sub>2</sub>)<sub>yA</sub>CH<sub>3</sub> ) - 基を表わし、R<sup>A2</sup> は -CH<sub>2</sub>- または -CH ( (CH<sub>2</sub>)<sub>yA</sub>CH<sub>3</sub> ) - 基を表わし、y<sub>A</sub> は 0~5 を表わし、x<sub>A</sub> は 0~1 を表わし、Q<sup>A</sup> は C1~6 のアルキル基、アミノ基またはニトロ基を表わす。) で示される化合物が選択的に誘導型 NOS を阻害するアルギニン拮抗剤である旨の開示がある。

【0009】 (2) PCT 公開第 W09313055 号の明細書中に一般式 (B)

【化23】



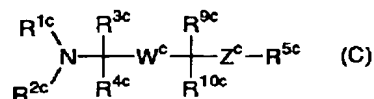
(式中、R<sup>1B</sup> は C1~6 のアルキル、C2~6 のアルケニル、C2~6 のアルキニル、C3~6 のシクロアルキル、C3~6 のシクロアルキル (C1~6) アルキル基を表わし、Q<sup>B</sup> は C1~3 のアルキル基 1 個以上で置換されているかあるいは置換されていない C3~6 のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン基、- (CH<sub>2</sub>)<sub>pB</sub>-X<sup>B</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>qB</sub>- または - (CH<sub>2</sub>)<sub>rB</sub>-A<sup>B</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>sB</sub>- を表わし、p<sub>B</sub> は 2 または 3 を表わし、q<sub>B</sub> は 1 または 2 を表わし、X<sup>B</sup> は S (O) x<sub>B</sub> または NR<sup>2B</sup> を表わし、x<sub>B</sub> は 0~2 を表わし、R<sup>2B</sup> は水素

(6)

原子またはC 1～6のアルキル基を表わし、r Bおよびs Bは0～2を表わし、A<sup>B</sup>はC 3～6の炭素環またはヘテロ環を表わす。)で示される化合物が非誘導型NOSに対し、誘導型NOSをより選択的に阻害する化合物である旨の開示がある。

【0010】(3) PCT公開第W09412163号の明細書中に一般式(C)

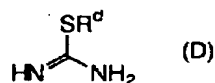
【化24】



(式中、R<sup>1c</sup>は水素原子、C 1～6のアルキル基、C 6～12のアリール(C 1～4)アルキル基等を表わし、R<sup>2c</sup>は水素原子、C 1～6のアルキル基またはC 6～12のアリール(C 1～4)アルキル基を表わし、R<sup>3c</sup>はCOOR<sup>6c</sup>、CH(R<sup>7c</sup>)OR<sup>8c</sup>等を表わし、R<sup>4c</sup>は水素原子、C 1～6のアルキル基またはC 6～12のアリール(C 1～3)アルキル基を表わし、W<sup>c</sup>はC 2～4のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、フェニレン基等を表わし、R<sup>9c</sup>およびR<sup>10c</sup>は水素原子またはC 1～6のアルキル基を表わし、Z<sup>c</sup>は硫黄原子または置換されていてもよい窒素原子を表わし、R<sup>5c</sup>は置換されたフェニル基あるいはC 9～14の二環または三環の炭素環を表わし、R<sup>6c</sup>は水素原子、C 1～6のアルキル基、C 2～6のアルケニル基等を表わし、R<sup>7c</sup>は水素原子、C 1～6のアルキル基、C 3～7のシクロアルキル基等を表わし、R<sup>8c</sup>は水素原子、C 1～6のアルキル基等を表わす。)で示される化合物がグアニル酸シクラーゼまたは一酸化窒素合成酵素の阻害剤である旨の開示がある。

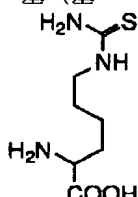
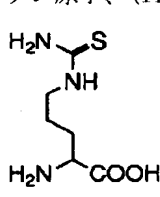
【0011】(4) PCT公開第W09412165号の明細書中に一般式(D)

【化25】



(式中、R<sup>d</sup>は(a) C 1～14の炭化水素基、(b) 5または6員のヘテロ環、または(c) 9員の二環ヘテロ環を表わし、R<sup>d</sup>基には1または2個の置換基が置換していてもよく、その置換基は以下から選ばれる。

【0012】(i) ハロゲン原子、(ii) -XR<sup>ld</sup>基(基

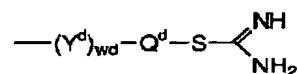


Ｌ-チオシトルリン    Ｌ-ホモチオシトルリン    Ｓ-メチル-Ｌ-チオシトルリン

がNOS阻害作用を有する旨開示された[J. Med. Che

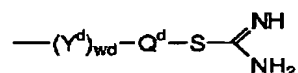
中、Xは酸素原子、C(O)<sub>md</sub>(式中、mdは1または2を表わす。)、S(O)<sub>nd</sub>(式中、ndは0、1または2を表わす。)またはNR<sup>2d</sup>(式中、R<sup>2d</sup>は水素原子、C 1～6のアルキル基、C 3～6のシクロアルキル基等を表わす。)を表わし、R<sup>ld</sup>は水素原子、C 1～6のアルキル基、C 2～6のアルケニル基、C 3～6のシクロアルキル基、C 7～9のアラルキル基、C 6～10のアリール基、5または6員のヘテロ環を表わすか、または上記した各基はC 1～3のアルキル基、水酸基、C 1～3のアルコキシ基、アミノ基、C 1～3のアルキルアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、C(O)<sub>md'</sub>R<sup>2d</sup>(式中、md'は1または2を表わし、R<sup>2d</sup>は水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わす。)から選ばれる基1または2個で置換されていてもよく、あるいはNR<sup>3d</sup>R<sup>4d</sup>(式中、R<sup>3d</sup>およびR<sup>4d</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4のアルキル基または一緒になって、C 2～6のアルキレン基を表わす。)を表わす。)、(ii i)

【化26】



(式中、Y<sup>d</sup>は酸素原子、S(O)<sub>nd</sub>(式中、ndは前記と同じ意味を表わす。)またはNR<sup>5d</sup>(式中、R<sup>5d</sup>は水素原子、C 1～4のアルキル基を表わす。)を表わし、wdは0または1を表わし、Q<sup>d</sup>はC 2～4の炭化水素基を表わす。)、(iv) A基(基中、Aは

【化27】

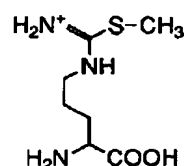


で置換されていてもよいヘテロ環を表わす。)、または(v) C 1～6のアルキル基、C 2～6のアルケニル基またはC 3～6のシクロアルキル基。

【0013】あるいはR<sup>d</sup>基中の炭素原子1個が一般式(D)中のイミノ基の窒素原子に結合して5または6員のヘテロ環を表わす。)で示される化合物が一酸化窒素合成酵素の阻害剤である旨の開示がある。

【0014】また最近、(5)シトルリン誘導体として、Ｌ-チオシトルリン、Ｌ-ホモチオシトルリンおよびＳ-メチル-Ｌ-チオシトルリン

【化28】



m., 37, 885-887 (1994).]



(7)

## 【0015】

【発明の目的】本発明者等は、一酸化窒素合成酵素（非誘導型NOSおよび誘導型NOS）を阻害する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I）および（II）で示される化合物が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

## 【0016】

【従来技術との比較】従来技術の項で記載した化合物中、L-NMMA、L-NNA、L-NAA、一般式（A）および一般式（B）で示される化合物はアルギニン構造を必須とする化合物群である。一般式（C）で示される化合物はアミン構造を必須とする化合物であつて、グアニジル基やイソチオウレア構造は全く取り得ない。一般式（D）で示される化合物はイソチオウレア誘導体である。また、従来技術（5）で示した化合物はシトルリン誘導体であり、いずれも末端にアミノ酸構造を有する。

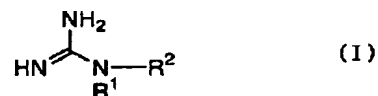
【0017】一方、本発明化合物中、一般式（I）で示される化合物はグアニジル基を必須とする化合物群ではあるが、アルギニン誘導体とは全く異なる。また、一般式（II）で示される化合物はイソチオウレア誘導体であるが、シトルリン誘導体とは全く異なる構造であること、またその基中の窒素原子に水素以外の置換基を有する化合物であること、またたとえその基中の窒素原子に

水素以外の置換基を有さない場合でも、硫黄原子の置換基 $R^{32}$ が表わす基は、一般式（D）中の $R^d$ が表わす基とは全く異なることから、一般式（D）で示される化合物とは重複しない。従つて、本発明化合物は従来知られている化合物とは異なった構造を有する化合物であり、その化合物がNOS阻害作用を有するということは容易に予測できないことである。

## 【0018】

【発明の開示】本発明は、一般式（I）

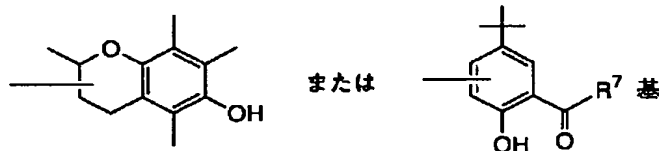
【化29】



【式中、 $R^1$  は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、 $R^2$  は

【0019】（1）-A-COR<sup>3</sup>基（基中、AはC1～8のアルキレン基、または水酸基あるいはNHCOCH<sub>3</sub>基が置換しているC1～8のアルキレン基を表わし、 $R^3$ はOR<sup>4</sup>基またはNHR<sup>5</sup>基を表わし、 $R^4$ および $R^5$ は、水素原子、C1～4のアルキル基または-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-R<sup>6</sup>基を表わし、1は1～4の整数を表わし、 $R^6$ は

【化30】

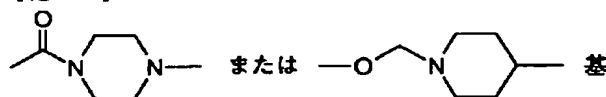


を表わし、 $R^7$ はC1～4のアルキル基を表わす。）

【0020】（2）-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-E-G-R<sup>8</sup>基

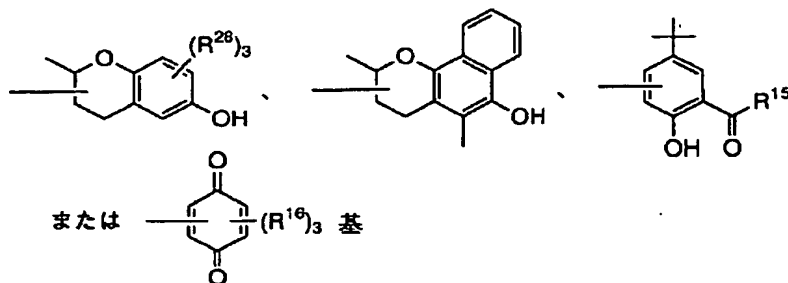
（基中、mは0または1を表わし、Eはフェニレン基、C4～7のシクロアルキレン基、またはハロゲン原子あるいは-COOR<sup>9</sup>基（基中、 $R^9$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。）で置換されたフェニレン基を表わし、Gは-O-、-S-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>10</sup>-基、-CH=CH-R<sup>11</sup>-基、

## 【化31】



を表わし、nは0または1～4の整数を表わし、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、-COO-、-CONR<sup>12</sup>-基、-SO<sub>2</sub>NH-基またはピペラジンジイル基を表わし、 $R^{12}$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、 $R^8$ は水素原子、C1～4のアルキル基、-CH(CH<sub>2</sub>SH)-COOR<sup>13</sup>基または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>14</sup>基を表わし、 $R^{13}$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、pは1～5の整数を表わし、 $R^{14}$ は

【化32】

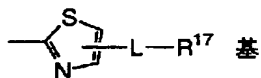


(8)

を表わし、 $R^{28}$ はC1～4のアルキル基またはC1～4のアルコキシ基を表わし、 $R^{15}$ はC1～4のアルキル基を表わし、 $R^{16}$ はC1～4のアルキル基またはC1～4のアルコキシ基を表わす。)

【0021】(3)

【化33】

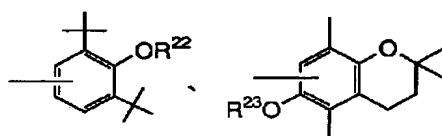


(基中、LはC1～7のアルキレン基、C1～7のアルキレン-S-基または-CONH-(C1～7のアルキレン)基を表わし、 $R^{17}$ は

【化34】



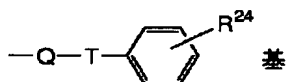
または



(基中、 $R^{22}$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、 $R^{23}$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、または

【0023】(5)

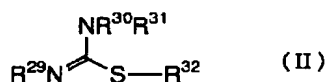
【化37】



(基中、QはC1～8のアルキレン基またはフェニレン基を表わし、Tは-COO-、-CONH-または-COS-基を表わし、 $R^{24}$ は-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-COOR<sup>25</sup>基または-SO<sub>2</sub>NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>基を表わし、tは0または1～4の整数を表わし、 $R^{25}$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、 $R^{26}$ および $R^{27}$ は、それぞれ独立して水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)を表わす。]で示される化合物、または

【0024】一般式(II)

【化38】



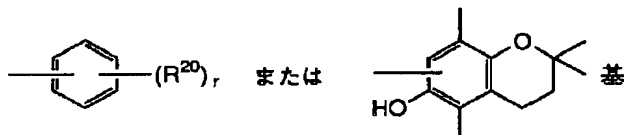
[式中、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ および $R^{31}$ は、それぞれ独立して水素原子、C1～4のアルキル基、C2～4のアルケニル基、フェニル基、または水酸基および/またはフェニル基で置換されているC1～4のアルキル基を表わし、

【0025】 $R^{32}$ は、(i)  $R^{29}$ および $R^{30}$ が同時に水素原子を表わさない場合、 $R^{31}$ と一緒にC2～3の

を表わし、 $R^{18}$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)

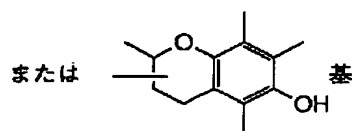
【0022】(4) -M-R<sup>19</sup>基 (基中、Mは単結合、C1～4のアルキレン基、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- (基中、qは0または1を表わす。)-、-N=C(H)-または-NHSO<sub>2</sub>-基を表わし、 $R^{19}$ はC1～7のアルキル基、NH<sub>2</sub>が置換したC1～7のアルキル基、

【化35】



を表わし、rは1または2を表わし、 $R^{20}$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、スルファモイル基または-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-R<sup>21</sup>基を表わし、sは1～7の整数を表わし、 $R^{21}$ は

【化36】



アルキレン基を表わし、

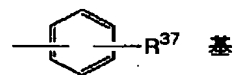
【0026】(2)  $R^{29}$ 、 $R^{30}$ および $R^{31}$ が同時に水素原子を表わさない場合、

(a) C1～12のアルキル基、

【0027】(b) 水酸基、COOR<sup>33</sup>基 (基中、 $R^{33}$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、スルホ基、NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>基 (基中、 $R^{34}$ および $R^{35}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。) および-S-(C1～4のアルキル基)から選ばれる基1個で置換されているC1～12のアルキル基、または

【0028】(c) -U-(R<sup>36</sup>)<sub>u</sub>基 (基中、Uは単結合またはC1～4のアルキレン基を表わし、uは1または2を表わし、 $R^{36}$ は、(i) C4～7のシクロアルキル基、(ii)

【化39】

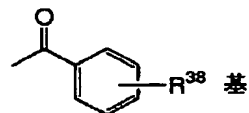


(基中、 $R^{37}$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、-COOR<sup>40</sup>基 (基中、 $R^{40}$ は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、-OR<sup>41</sup>基 (基中、 $R^{41}$ は水素原子、C1～4のアルキル基またはC1～4のアルキルカルボニル基を表わす。)、-SR<sup>42</sup>基 (基中、 $R^{42}$ は水素原子、C1～4のアルキル基またはC1～4のアルキルカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1～4のアルキル基を表わす。)

(9)

す。)、(iii)

【化40】

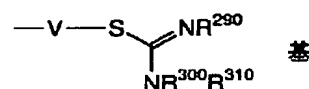


(基中、R<sup>38</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、-COOR<sup>43</sup>基(基中、R<sup>43</sup>は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)、-OR<sup>44</sup>基(基中、R<sup>44</sup>は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、-SR<sup>45</sup>基(基中、R<sup>45</sup>は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1~4のアルキル基を表わす。)、または(iv)置換されていないか、またはハロゲン原子、ニトロ基、C1~4のアルキル基、-COOR<sup>46</sup>基(基中、R<sup>46</sup>は水素原子またはC1~4のアルキル

基を表わす。)、-OR<sup>47</sup>基(基中、R<sup>47</sup>は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、-SR<sup>48</sup>基(基中、R<sup>48</sup>は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、およびハロゲン原子が置換しているフェニル基から選ばれる基1~4個で置換されている酸素原子1個、窒素原子1個、窒素原子2個、窒素原子1個および酸素原子1個または窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4~7員のヘテロ環あるいはそれにベンゼン環が縮合した環基を表わすか、または

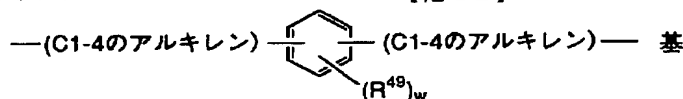
【0029】(d)

【化41】



(基中、Vは単結合、C1~8のアルキレン基または

【化42】



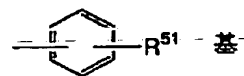
を表わし、R<sup>49</sup>は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わし、wは1または2を表わし、R<sup>290</sup>、R<sup>300</sup>およびR<sup>310</sup>は、それぞれ独立して水素原子、C1~4のアルキル基、C2~4のアルケニル基、フェニル基、または水酸基および/またはフェニル基で置換されているC1~4のアルキル基を表わす。)を表わし、

【0030】(3) R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>およびR<sup>31</sup>が同時に水素原子を表わす場合、

(a) スルホ基で置換されたC1~12のアルキル基、

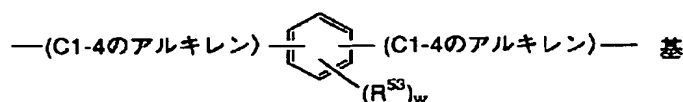
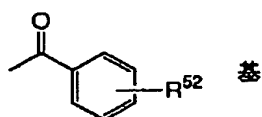
【0031】(b) -U- (R<sup>50</sup>)<sub>u</sub> 基(基中、Uは単結合またはC1~4のアルキレン基を表わし、uは1または2を表わし、R<sup>50</sup>は(i)

【化43】



(基中、R<sup>51</sup>はC1~4のアルキルカルボニルオキシ基、C1~4のアルキルカルボニルチオキシ基またはハロゲン原子が置換しているフェニル基を表わす。)、(i)

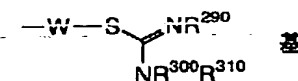
【化44】



(基中、R<sup>52</sup>はC1~4のアルキルカルボニルオキシ基、C1~4のアルキルカルボニルチオキシ基またはハロゲン原子が置換しているフェニル基を表わす。)、または(iii)置換されていないか、またはC1~4のアルキルカルボニルオキシ基、C1~4のアルキルカルボニルチオキシ基およびハロゲン原子が置換しているフェニル基から選ばれる基1~4個で置換されている酸素原子1個、窒素原子1個、窒素原子2個、窒素原子1個および酸素原子1個または窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4~7員のヘテロ環あるいはそれにベンゼン環が縮合した環基を表わすか、または

【0032】(c)

【化45】



(基中、Wは単結合または

【化46】

(10)

を表わし、R<sup>53</sup>はC 1～4のアルキル基を表わし、wは1または2を表わし、R<sup>290</sup>、R<sup>300</sup>およびR<sup>310</sup>は前記と同じ意味を表わす。)を表わす。]で示される化合物を有効成分として含有する一酸化窒素合成酵素阻害剤に関する。

【0033】一般式(I)中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>およびR<sup>28</sup>によって表わされるC 1～4のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基である。

【0034】一般式(I)中、R<sup>19</sup>によって表わされるC 1～7のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル基およびそれらの異性体基である。一般式(I)中、AおよびQによって表わされるC 1～8のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体基である。

【0035】一般式(I)中、Eによって表わされるC 4～7のシクロアルキル基とは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基である。一般式(I)中、R<sup>16</sup>およびR<sup>28</sup>によって表わされるC 1～4のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体基である。

【0036】一般式(I)中、Lによって表わされるC 1～7のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン基およびそれらの異性体基である。一般式(I)中、Mによって表わされるC 1～4のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基である。一般式(I)中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。

【0037】一般式(II)中、R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup>、R<sup>40</sup>、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup>、R<sup>45</sup>、R<sup>46</sup>、R<sup>47</sup>、R<sup>48</sup>、R<sup>49</sup>、R<sup>53</sup>、R<sup>290</sup>、R<sup>300</sup>およびR<sup>310</sup>によって表わされるC 1～4のアルキル基、R<sup>32</sup>中のC 1～4のアルキル基、並びにR<sup>36</sup>およびR<sup>50</sup>中のヘテロ環の置換基としてのC 1～4のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基である。

【0038】一般式(II)中、R<sup>32</sup>によって表わされるC 1～12のアルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル基およびそれらの異性体基である。一般式(II)中、R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>290</sup>、R<sup>300</sup>およびR<sup>310</sup>によって表わされるC 2～4のアルケニル基とはビニル、プロペニル、ブテニルおよびそれらの異性体基である。

【0039】一般式(II)中、R<sup>31</sup>とR<sup>32</sup>が一緒になって表わすC 2～3のアルキレン基とはエチレンおよびトリメチレン基である。一般式(II)中、R<sup>36</sup>によって表わされるC 4～7のシクロアルキル基とは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基である。一般式(II)中、Uによって表わされるC 1～4のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基である。

【0040】一般式(II)中、Vによって表わされるC 1～8のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体基である。一般式(II)中、VまたはW中のC 1～4のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基である。一般式(II)中、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、R<sup>44</sup>、R<sup>45</sup>、R<sup>47</sup>およびR<sup>48</sup>によって表わされるC 1～4のアルキルカルボニル基とは、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニル基およびそれらの異性体基である。

【0041】一般式(II)中、R<sup>51</sup>およびR<sup>52</sup>によって表わされるC 1～4のアルキルカルボニルオキシ基、およびR<sup>50</sup>中のヘテロ環の置換基としてのC 1～4のアルキルカルボニルオキシ基とは、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ基およびそれらの異性体基である。一般式(II)中、R<sup>51</sup>およびR<sup>52</sup>によって表わされるC 1～4のアルキルカルボニルチオキシ基、およびR<sup>50</sup>中のヘテロ環の置換基としてのC 1～4のアルキルカルボニルチオキシ基とは、メチルカルボニルチオキシ、エチルカルボニルチオキシ、プロピルカルボニルチオキシ、ブチルカルボニルチオキシ基およびそれらの異性体基である。

【0042】一般式(II)中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。一般式(II)中、R<sup>36</sup>およびR<sup>50</sup>によって表わされる窒素原子1個を含有する4～7員のヘテロ環とはピロール、ピリジン、アゼピン環およびそれらの一部または全部が飽和した環(ピロリン、ピロリジン、ピペリジン等)またはそれにベンゼン環が縮合した環(インドール、キノリン等)が挙げられる。一般式(II)中、R<sup>36</sup>およびR<sup>50</sup>によって表わされる窒素原子2個を含有する4～7員のヘテロ環とはジアゾール(イミダゾール、ピラゾール)、ジアジン(ピリダジン、ピリミジン、ピラジン)、ジアゼピン環およびそれらの一部または全部が飽和した環(イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン等)またはそれにベンゼン環が縮合した環(インダゾール、キナゾリン等)が挙げられる。

【0043】一般式(II)中、R<sup>36</sup>およびR<sup>50</sup>によって

(11)



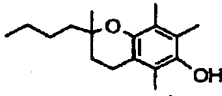
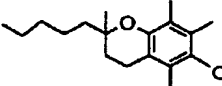
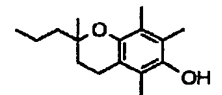
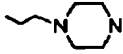
表わされる酸素原子1個を含有する4～7員のヘテロ環とはフラン、ピラン、オキセピン環およびそれらの一部または全部が飽和した環またはそれにベンゼン環が縮合した環（ベンゾフラン、クロメン、クロマン等）が挙げられる。一般式(II)中、R<sup>36</sup>およびR<sup>50</sup>によって表わされる窒素原子1個および酸素原子1個を含有する4～7員のヘテロ環とはオキサゾール、イソオキサゾール、オキサジン、オキサゼピン環およびそれらの一部または全部が飽和した環（モルホリン環等）またはそれにベンゼン環が縮合した環（ベンゾオキサゾール等）が挙げられる。

【0044】一般式(II)中、R<sup>36</sup>およびR<sup>50</sup>によって表わされる窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4～7員のヘテロ環とはチアゾール、イソチアゾール、チアジン、チアゼピン環およびそれらの一部または全部が飽和した環またはそれにベンゼン環が縮合した環（ベンゾチアゾール等）が挙げられる。

【0045】一般式(I)および一般式(II)で示される化合物のうち特に好ましい化合物は、次の表1から表13に示す化合物および実施例に挙げた化合物である。

【0046】

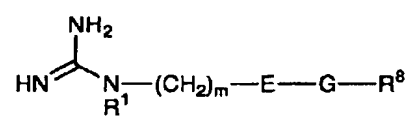
【表1】

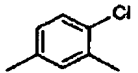

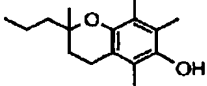
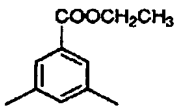

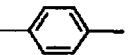
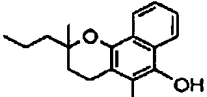
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{HN}=\text{C} \\   \\ \text{N}(\text{R}^1) \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{E} \text{---} \text{G} \text{---} \text{R}^8$				
R <sup>1</sup>	m	E	G	R <sup>8</sup>
H	0			
H	0	◇	◇	
H	1	◇	◇	
CH <sub>3</sub>	0	◇	◇	◇
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	◇	◇	◇
CH <sub>3</sub>	1	◇	◇	◇
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	◇	◇	◇
H	1	◇		◇
CH <sub>3</sub>	0	◇	◇	◇
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	◇	◇	◇
CH <sub>3</sub>	1	◇	◇	◇
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	◇	◇	◇

【0047】

【表2】

(12)

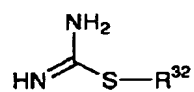


$\text{R}^1$	$m$	E	G	$\text{R}^8$
H	0			
H	1	◇	◇	◇
H	0		◇	◇
H	1	◇	◇	◇
H	0		◇	◇
H	1	◇	◇	◇
H	0		◇	
H	1	◇	◇	◇

【0048】

【表3】

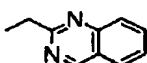
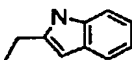
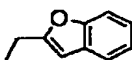
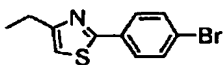
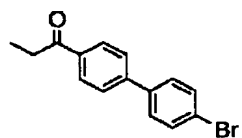
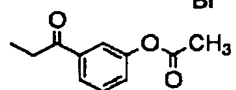
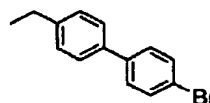
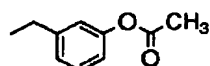
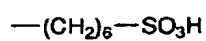
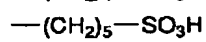
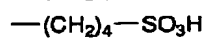
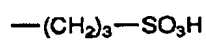
(13)




---

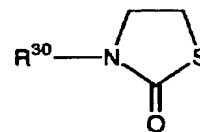
 $\text{R}^{32}$ 


---



【0049】

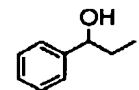
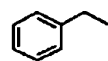
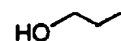
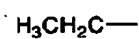
【表4】




---

 $\text{R}^{30}$ 

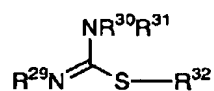

---


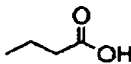
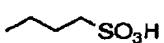

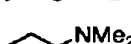
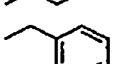
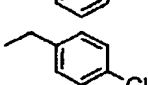
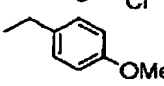
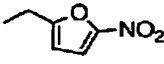
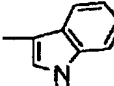
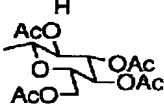


【0050】

【表5】

(14)



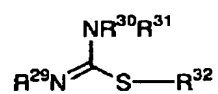
$\text{R}^{29}$	$\text{R}^{30}$	$\text{R}^{31}$	$\text{R}^{32}$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	


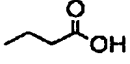
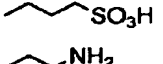
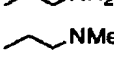
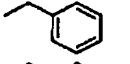
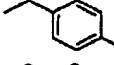
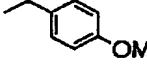
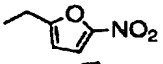
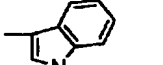
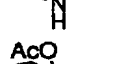
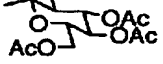
【0051】

【表6】



(15)

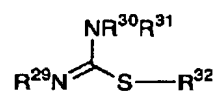










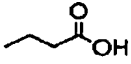

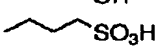

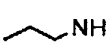



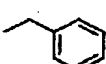

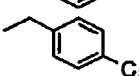

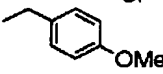

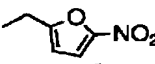

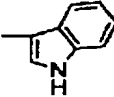

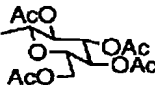
$\text{R}^{29}$	$\text{R}^{30}$	$\text{R}^{31}$	$\text{R}^{32}$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	

【0052】

【表7】

(16)

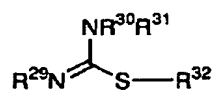



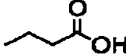



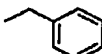
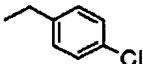
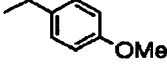

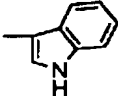
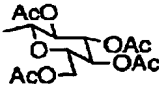
$\text{R}^{29}$	$\text{R}^{30}$	$\text{R}^{31}$	$\text{R}^{32}$
H	H		$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
H	H		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
H	H		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
H	H		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
H	H		
H	H		
H	H		
H	H		
H	H		
H	H		
H	H		
H	H		
H	H		
H	H		
H	H		

【0053】

【表8】

(17)



$\text{R}^{29}$	$\text{R}^{30}$	$\text{R}^{31}$	$\text{R}^{32}$
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	
H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	

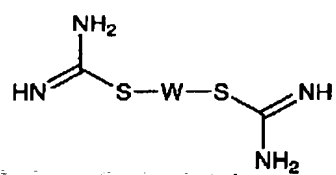
【0054】

【表9】

(18)

【0055】

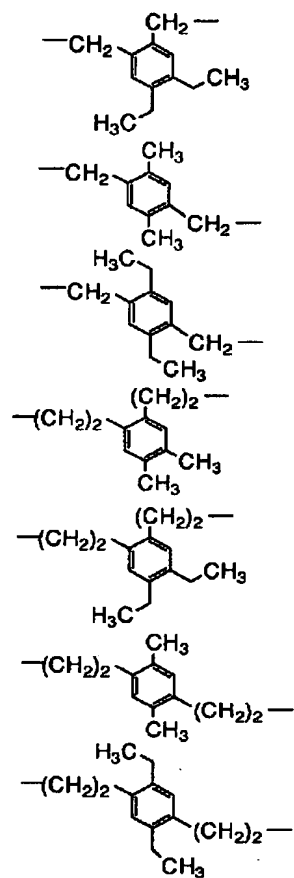
【表10】



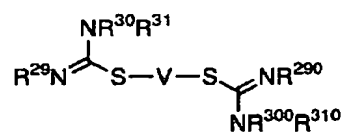

---

W

---



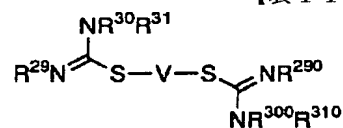
(19)



$\text{R}^{29}$	$\text{R}^{30}$	$\text{R}^{31}$	V	$\text{R}^{290}$	$\text{R}^{300}$	$\text{R}^{310}$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	bond	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3-$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$

【0056】

【表11】

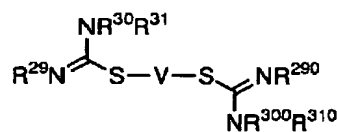


$\text{R}^{29}$	$\text{R}^{30}$	$\text{R}^{31}$	V	$\text{R}^{290}$	$\text{R}^{300}$	$\text{R}^{310}$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$

【0057】

【表12】

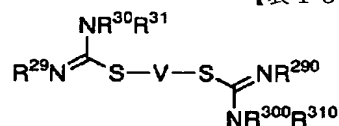
(20)



$\text{R}^{29}$	$\text{R}^{30}$	$\text{R}^{31}$	V	$\text{R}^{290}$	$\text{R}^{300}$	$\text{R}^{310}$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	bond	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3-$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$

【0058】

【表13】



$\text{R}^{29}$	$\text{R}^{30}$	$\text{R}^{31}$	V	$\text{R}^{290}$	$\text{R}^{300}$	$\text{R}^{310}$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_3$

【0059】本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基、およびアルケニル基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニル基中の二重結合は、E、ZおよびE/Z混合物であるものを含む。

また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

【0060】一般式(I)および(II)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない水溶性のものが好ましい。適当な塩とし

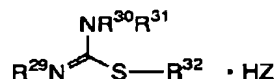
(21)

ては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0061】一般式（I）および（II）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。塩は、毒性のない水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0062】一般式

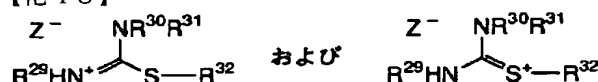
【化47】



で示される本発明化合物は以下の2つの一般式で示される化合物と同じ意味を表わす。

【0063】

【化48】



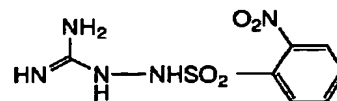
（式中、HZは酸付加塩を表わす。つまりZ<sup>-</sup>は塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、酢酸イオン、乳酸イオン、酒石酸イオン、シュウ酸イオン、フマル酸イオン、マレイン酸イオン、クエン酸イオン、安息香酸イオン、メタンスルホン酸イオン、エタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、トルエンスルホン酸イオン、イセチオン酸イオン、グルクロン酸イオン、グルコン酸イオン等を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

【0064】

【本発明化合物の製造方法】一般式（I）で示される本発明化合物は、特開昭64-83059号明細書、特開平2-765号明細書、特開平3-204874号明細書、特公昭49-2107号明細書、特開昭49-24917号明細書、特開昭50-4038号明細書、特開昭54-70241号明細書または特開昭55-115865号明細書中に記載されている方法によるか、あるいはそれらの記載に類似した方法またはその他の公知の方法によって製造することができる。

【0065】例えば、

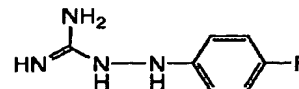
【化49】



で示される化合物の製造方法は、特開昭64-83059号明細書に記載されている。

【0066】また、

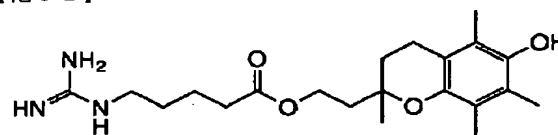
【化50】



で示される化合物の製造方法は、特開平2-765号明細書に記載されている。

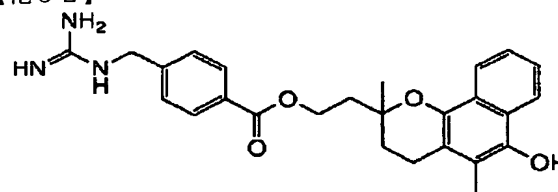
【0067】また、

【化51】



および

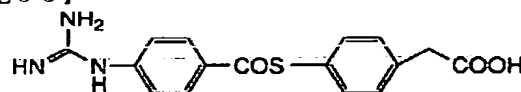
【化52】



で示される化合物の製造方法は、特開平3-204874号明細書に記載されている。

【0068】また、

【化53】



で示される化合物の製造方法は、特開昭49-24917号明細書に記載されている。

【0069】一般式（II）で示される本発明化合物は、

（a）一般式（III）

【化54】



（式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、一般式（IV）

【化55】X-R<sup>32a</sup> （IV）

（式中、Xはハロゲン原子を表わし、

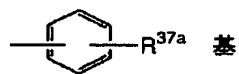
【0070】R<sup>32a</sup>は、（1）C1～12のアルキル基、

(22)

【0071】(2) 水酸基、 $-\text{COOR}^{33a}$  基 (基中、 $\text{R}^{33a}$  は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、スルホ基、 $-\text{NR}^{34a}\text{R}^{35a}$  基 (基中、 $\text{R}^{34a}$  および $\text{R}^{35a}$  はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。) および $-\text{S}-$  (C1～4のアルキル基) から選ばれる基1個で置換されているC1～12のアルキル基、または

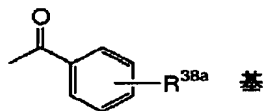
【0072】(3)  $-\text{U}^a-$  ( $\text{R}^{36a}$ ) $_{va}$  基 (基中、 $\text{U}^a$  は単結合またはC1～4のアルキレン基を表わし、 $v$  は1または2を表わし、 $\text{R}^{36a}$  は、(i) C4～7のシクロアルキル基、(ii)

【化56】

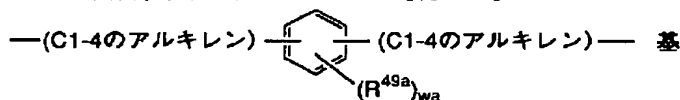


(基中、 $\text{R}^{37a}$  は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 $-\text{COOR}^{40a}$  基 (基中、 $\text{R}^{40a}$  は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、 $-\text{OR}^{41a}$  基 (基中、 $\text{R}^{41a}$  は水素原子、C1～4のアルキル基またはC1～4のアルキルカルボニル基を表わす。)、 $-\text{SR}^{42a}$  基 (基中、 $\text{R}^{42a}$  は水素原子、C1～4のアルキル基またはC1～4のアルキルカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1～4のアルキル基を表わす。)、(iii)

【化57】



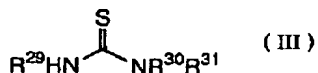
(基中、 $\text{R}^{38a}$  は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 $-\text{COOR}^{43a}$  基 (基中、 $\text{R}^{43a}$  は水素原子またはC1



を表わし、 $\text{R}^{49a}$  は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1～4のアルキル基を表わし、 $w$  は1または2を表わす。) で示される化合物とを反応させるか、

【0074】(c) 一般式 (III)

【化61】



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、酸化剤とを反応させるか、

【0075】(d) 一般式 (VI)

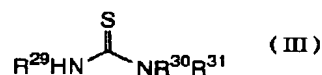
【化62】 $\text{R}^{30}\text{R}^{31}\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$  (VI)

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (VII)

～4のアルキル基を表わす。)、 $-\text{OR}^{44a}$  基 (基中、 $\text{R}^{44a}$  は水素原子、C1～4のアルキル基またはC1～4のアルキルカルボニル基を表わす。)、 $-\text{SR}^{45a}$  基 (基中、 $\text{R}^{45a}$  は水素原子、C1～4のアルキル基またはC1～4のアルキルカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1～4のアルキル基を表わす。)、または(iv)置換されていないか、あるいはハロゲン原子、ニトロ基、 $-\text{COOR}^{46a}$  基 (基中、 $\text{R}^{46a}$  は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、 $-\text{OR}^{47a}$  基 (基中、 $\text{R}^{47a}$  は水素原子、C1～4のアルキル基またはC1～4のアルキルカルボニル基を表わす。)、 $-\text{SR}^{48a}$  基 (基中、 $\text{R}^{48a}$  は水素原子、C1～4のアルキル基またはC1～4のアルキルカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基およびC1～4のアルキル基から選ばれる基1から4個で置換されている窒素原子1個、窒素原子2個、窒素原子1個および酸素原子1個または窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4～7員のヘテロ環またはそれにベンゼン環が縮合した環を表わす。) で示される化合物とを反応させるか、

【0073】(b) 一般式 (III)

【化58】



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (V)

【化59】 $\text{X}-\text{V}^a-\text{X}$  (V)

(式中、 $\text{X}$  はハロゲン原子を表わし、 $\text{V}^a$  はC1～8のアルキレン基または

【化60】

【化63】 $\text{Y}-\text{S}-\text{R}^{32a}$  (VII)

(式中、 $\text{Y}$  は水素原子あるいはアルカリ金属を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物とを反応させるか、

【0076】(e) 一般式 (VIII)

【化64】 $\text{R}^{30}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{X}$  (VII I)

(式中、 $x$  は2～3の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (IX)

【化65】



(式中、 $\text{R}^{29}$  は前記と同じ意味を表わす。) で示される



化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0077】反応(a)および(b)は公知であり、例えば、有機溶媒(アセトン、メチルエチルケトン等)中、25℃～50℃で反応させることにより行なわれる。反応(c)は公知であり、例えば、塩酸存在下で過酸化水素水中、0℃～25℃で反応させることにより行なわれる。反応(d)は公知であり、例えば、有機溶媒(アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等)中、25℃～50℃で反応させることにより行なわれる。反応(e)は公知であり、例えば、水溶液中、25℃～150℃で反応させることにより行なわれる。

【0078】本発明における出発物質および各試薬はそれ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。例えば、一般式(III)で示される化合物中、チオウレアは市販されている。また、実施例中に用いた化合物(42)～(49)はすでに市販されている化合物である。

【0079】

【本発明化合物の効果】一般式(I)および(II)で示される本発明化合物は、一酸化窒素合成酵素の阻害活性を有する。従って、一般式(I)および(II)で示される本発明化合物、およびそれらの非毒性塩および酸付加塩は、ショック、低血圧、リウマチ性炎症、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、潰瘍性大腸炎、ストレス性胃潰瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障害、拒絶反応、虚血再灌流障害、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓(DIC)、虚血性脳障害、動脈硬化、悪性貧血、ファンコニー貧血症、鎌形赤血球性貧血病、脾炎、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、インスリン依存性糖尿病、肝性ポルフィリン、アルコール中毒、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、抗癌剤副作用軽減、幼児および成人呼吸窮迫症候群、肺気腫、アルツハイマー症、多発性硬化症、ビタミンE欠乏症、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、白内障、インフルエンザ感染症、マラリア、AIDS、放射線障害・火傷、体外受精効率化等の治療および/または予防に有用であることが期待される。また、一般式(I)および(II)で示される本発明化合物の毒性は、非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

【0080】

【医薬品への適用】一般式(I)および(II)で示される本発明化合物、およびそれらの非毒性塩および酸付加塩は、一酸化窒素合成酵素を阻害する作用を有しており、ショック、低血圧、リウマチ性炎症、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、潰瘍性大腸炎、ストレス性胃潰瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障害、拒絶反応、虚血再灌流障害、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓(DIC)、虚血性脳障害、動脈硬

化、悪性貧血、ファンコニー貧血症、鎌形赤血球性貧血病、脾炎、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、インスリン依存性糖尿病、肝性ポルフィリン、アルコール中毒、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、抗癌剤副作用軽減、幼児および成人呼吸窮迫症候群、肺気腫、アルツハイマー症、多発性硬化症、ビタミンE欠乏症、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、白内障、インフルエンザ感染症、マラリア、AIDS、放射線障害・火傷、体外受精効率化等の治療および/または予防に有用であることが期待される。

【0081】本発明に含まれる各有効成分およびその非毒性の塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人あたり、1回に1mg～1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または1回に100μg～100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは静脈内または脳室内投与)される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を超えて投与する場合もある。本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0082】経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤(乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミル酸マグネシウム等)と混合して用いられる。

【0083】これらの組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えば潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム等)、崩壊剤(線維素グリコール酸カルシウム等)、溶解補助剤(アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸等)や安定化剤(ヒト血清アルブミン、ラクトース等)を含有していてもよい。錠剤または丸剤は、必要により胃溶性または腸溶性物質(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)のフィルムで被覆していてもよい。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0084】経口投与のための液体組成物としては、溶液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤が含まれる。このような液体組成物においては、一般的に用いられる不活性な希釈剤(精製水、エタノール等)が含まれる。これらの組成物は、不活性な希釈剤以外に、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味料、風味料、芳香

(24)

剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、1種または2種以上の活性物質を含み、常法により処方されるスプレー剤が含まれる。スプレー剤は、不活性な希釈剤以外に安定化剤（亜硫酸ナトリウム等）や等張性を与えるための緩衝剤（塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸等）を含有していてもよい。スプレー剤の製造には、例えば米国特許第2868691号、同第3095355号明細書記載の方法を用いることができる。

【0085】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤が含まれる。このような注射剤においては、1種または2種以上の活性物質が少なくとも1種の不活性な水性の希釈剤（注射用蒸留水、生理食塩水等）や不活性な非水性の希釈剤（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート80（登録商標）等）と混合して用いられている。これらの注射剤は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（ヒト血清アルブミン、ラクトース等）、溶解補助剤（アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリビニルピロリドン等）のような補助剤を含有していてもよい。これらは、通常、バクテリア保留フィルター等を用いるろ過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化されるか、またはこれらの処理をした後、凍結乾燥等の方法により固体組成物とし、使用直前に無菌水または無菌の注射用希釈剤を加えて使用される。

【0086】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を制限するものではない。

【0087】実施例1：非誘導型NOSの阻害作用（in vitro）  
50mM Hepes（N-2-ヒドロキシエチルピペラジーン-N'-2-エタンスルホン酸）（pH7.8）、1mM DTT（ジチオトレイトール）、1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM NADPH（還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸）、0.1mM Biopterin（ビオプテリン）、10μM FAD（フラビンアデニンジヌクレオチド）を含む溶液（70μl）に、L-[U-<sup>14</sup>C]アルギニン（0.05μCi）（1μl）、ラット脳ホモジネート（10μl）および化合物（10μl）を加え、水で100μlとした。溶液を37℃で10分間インキュベーションし、Dowex 50WX（Na<sup>+</sup> form, vol. 250μl）にアプライした。100mM Hepes（500μl；pH5.4）および10mM EDTA（エチレンジアミン四酢酸）をDowex 50WXに通し、未反応のL-アルギニンを除いて、液体シンチレーションカウンターでNO合成酵素によってL-[U-<sup>14</sup>C]アルギニンから変換されるL-シトルリンの生成阻害率を測定し、NO合成酵素の阻害活性とした。結果を表14および表15に示す。

【0088】

【表14】

(25)

化合物	添加量 ( $\mu$ M)	阻害率 (%)
1	100	43.6
2	100	60.1
3	50	95.3
4	100	86.6
5	100	94.2
6	100	93.6
7	100	94.3
8	100	49.0
9	100	81.4
10	100	69.4
11	100	90.8
12	100	83.6
13	100	82.3
14	100	94.8
15	100	68.7
16	100	94.1
17	100	94.2
18	100	96.7
19	100	97.3
20	50	90.0
21	100	56.6
22	50	90.1
23	100	90.3
24	100	63.1
25	100	90.9

【0089】

【表15】

(26)

化合物	添加量 ( $\mu\text{M}$ )	阻害率 (%)
26	100	86.3
27	100	89.6
28	100	73.8
29	100	49.2
30	100	66.9
31	100	93.0
32	100	96.6
33	100	95.5
34	100	96.1
35	100	95.6
36	100	69.9
37	100	63.1
38	100	90.6
39	10	36.0
40	10	27.0
42	10	34.0
43	10	25.0
44	10	27.0
45	10	46.0
47	10	61.0
49	10	36.0

【0090】表14および表15より、本発明化合物は非誘導型NOSに対する阻害作用を有することが確認された。

【0091】実施例2：誘導型NOSの阻害作用  
マウス由来のマクロファージ様細胞であるRAW264.7 ( $1.06 \times 10^6 / \text{ml}$ ) を35mm dishに固定し、一夜培養後、インターフェロン $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) ( $50 \text{ U} / \text{ml}$ ) とリポポリサッカライド (LPS) ( $100 \text{ ng} / \text{ml}$ ) および化合物を添加し、インキュベーターで37℃、24時間培養した。培養液 ( $100 \mu\text{l}$ ) にGriess試薬 ( $100 \mu\text{l}$ ) を加えて、540nmでの吸光度の変化により、蓄積されたNO $_2$ の量を測定し、NO合成酵素の阻

害活性とした。結果を表16および表17に示す。

【0092】

【表16】

化合物	IC $_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
L-NMMA	52
19	12

L-NMMA：N-モノメチル-L-アルギニン

【0093】

【表17】

(27)

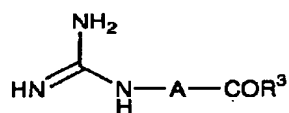
化合物	添加量 ( $\mu$ M)	阻害率 (%)
39	50	82
40	50	72
41	50	77
42	50	91
43	50	74
44	50	87
45	50	98
46	50	61
47	50	72
48	50	73
49	50	70

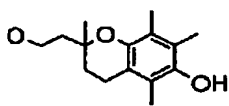
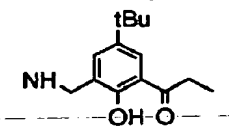
【0094】表16および表17より、本発明化合物は誘導型NOSに対する阻害作用を有することが確認された。

【0095】実施例1および2で用いた化合物の構造を以下の表18から表24に示す。

【0096】

【表18】

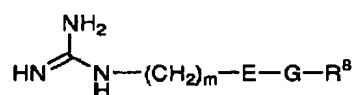



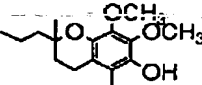

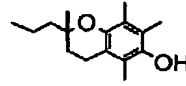

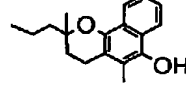

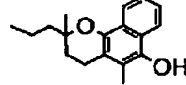

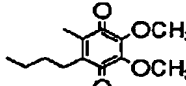
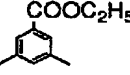
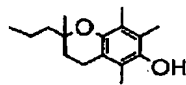

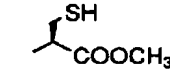


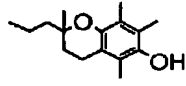

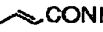
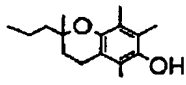


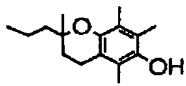
化合物番号	A	R <sup>3</sup>
1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	OH

【0097】

【表19】

(28)

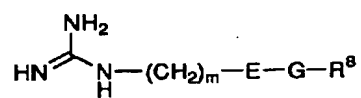



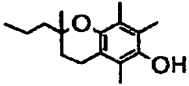

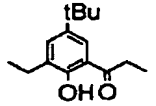

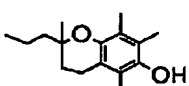

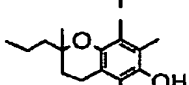

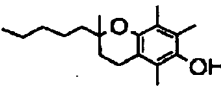


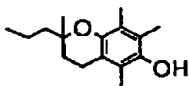

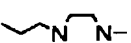
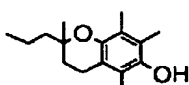

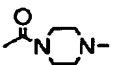
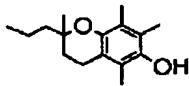

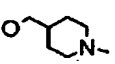
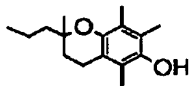
化合物番号	m	E	G	R <sup>B</sup>
4	0		COO	
5	0		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COO	
6	1		COO	
7	0		COO	
8	0		COO	
9	0		CONH	
10	0		CONH	
11	0		 COO	
12	0		 CONH	
13	0		 CONCH <sub>3</sub>	

【0098】

【表20】

(29)

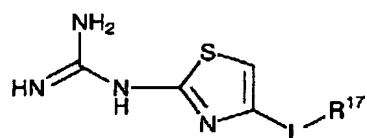


化合物番号	m	E	G	R <sup>8</sup>
14	1		COO	
15	1		CONH	
16	0		O	
17	0		O	
18	0		S	
19	0			
20	0			
21	0			
22	0			

【0099】

【表21】

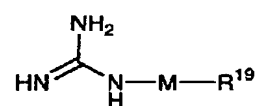
(30)



化合物番号	L	R <sup>17</sup>
23	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
24	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
25	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	
26	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -S	
27	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S	

【0100】

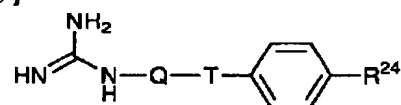
【表22】



化合物番号	M	R <sup>19</sup>
28	NH	
29	NHSO <sub>2</sub>	
30	bond	
31	N=CH	
32	bond	
33	N=CH	
34	NHCH <sub>2</sub>	
35	N=CH	
39	bond	
40	bond	
41	CH <sub>2</sub>	

【0101】

【表23】



化合物番号	Q	T	R <sup>24</sup>
36		COO	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
37		COO	SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>
38		COS	CH <sub>2</sub> -COOH

【0102】

【表24】



(31)

化合物番号	構造式
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

## 【0103】製剤実施例1：錠剤の製造

以下の化合物を常法により混合し、打錠して一錠中に100mgの活性成分を含有する錠剤100個を得た。

- ・ 4- (4- (2- (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン) エチル) ピペラジニル) フェニルグアニジン……………10g
- ・ 繊維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤) ……………200mg
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) ……………100mg
- ・ 微結晶セルロース……………9.7g

## 【0104】製剤実施例2：錠剤の製造

以下の化合物を常法により混合し、打錠して一錠中に1

00mgの活性成分を含有する錠剤100個を得た。

- ・ S, S' - (1, 2- (4, 5-ジメチルフェニレン) ビス (1, 2-エタンジイル) ジイソチオウレア……………10g
- ・ 繊維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤) ……………200mg
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) ……………100mg
- ・ 微結晶セルロース……………9.7g

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A 6 1 K 31/19  
31/215  
31/255  
31/35

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

9455-4C  
9455-4C  
9455-4C

(32)

31/425	
31/445	
31/495	
C O 7 C 335/32	7106-4H
335/36	7106-4H
C O 7 D 211/14	
277/26	
277/34	
295/16	A
311/58	
311/72	1 0 1
C O 7 H 5/10	
13/06	